

2

イチョウ葉エキスの特性と利用

高 柿 了 士

たかがき・りょうじ (丸善製菓株式会社 研究開発本部)

1. はじめに

我々日本人にとってイチョウの木は、街路樹、公園樹木や神社の神木として、非常に馴染み深く親しみのある植物である。しかしながら、イチョウの木そのもののことや、イチョウから取り出された抽出物が、人々の健康の為に世界中で利用されていることはあまり知られていない。

イチョウの葉から抽出・精製された粉末エキス（以下本文中ではイチョウ葉エキスと記述する）は、ドイツを中心に生理機能の研究が進められ、血管障害や血流の改善、さらには痴呆症の改善を目的とした医薬品として、1965年に上市されている。その後フランス、イタリア、スイスを始めヨーロッパの先進諸国や、アジアでは韓国、台湾、マレーシア等において医薬品となっている。日本やアメリカでは医薬品となっていないが、食品として食することは規制されていないので、様々な食品の形態で流通している。最近の健康に対する関心の高まりを受け、イチョウ葉エキスへの興味も増加しつつある。

当社はイチョウ葉エキスの国内製造メーカーとして長年原料供給を続けており、その間に蓄積された知見を基にイチョウ葉エキスの特性と利用について記述してみたい。

2. 興味深い植物イチョウ

日本では比較的どこでもイチョウの木を目にすることが出来るので、ありふれた樹木と思われ勝ちである。しかし、イチョウは植物学上興味深い古代植物の一つに属する。

イチョウの進化を見てみると、最も古いイチョウの近縁種は、約2億7千万年前のペルム紀に出現している。現生イチョウ属は約1億5千万年前のジュラ紀には出現しており、このジュラ紀から白亜紀にかけてがイチョウ類の最も繁栄した時代である。その後、南半球では比較的早い時期にイチョウ類は絶滅している。北半球では約1千3百万年前に北米大陸で、約2百万年前にはヨーロッパでも絶滅している。最終的に日本を含む極東アジアのみの自生となったイチョウ類も、日本では約百万年前に絶滅したが、中国南部においてイチョウただ1種が現代まで生き残った¹⁾。

イチョウは鎌倉時代以前に中国から日本に伝わっているが、西洋への伝播はかなり遅れ、ヨーロッパへは18世紀に入って日本より持ち込まれたのが最初と考えられている。その後世界の各地へはこれらの地域より広められたものと思われる。

したがって、現在日本をはじめ世界各地で見られるイチョウは、中国南部原産のイチョウ科イチョウ属biloba種を植樹により広めたものであり、すべて同一の植物種である。

しかし、イチョウは太古の植物形態や性質を今も残していることに変わりではなく、「生きた化石」

と呼ぶにふさわしい珍しい植物なのである。

3. イチョウ葉エキスの成分

イチョウ葉エキスは栽培樹木より9～10月に収穫された、緑葉の乾燥物を原料に製造されている。イチョウ葉中の機能成分を抽出する為には、種々の方法が検討されており、ヨーロッパの医薬品原料用には処理の容易さからケトン系溶媒やエステル系溶媒等を用いた抽出精製法が用いられることが多い。しかし、日本においてイチョウ葉エキスは食品原材料であり、その製造は食品衛生法の範囲内に限られている為、エタノール及び水のみを溶媒として使用し、樹脂等の分離操作による精製に重点を置いて行われている。このようにして、イチョウ新鮮葉500K程度からイチョウ葉エキス1K程度が得られる。

イチョウ葉エキス中に含まれる代表的な成分と

しては、フラボノール配糖体（フラボノイド）、テルペノイド（テルペンラクトン）、プロアントシアニン、シキミ酸及びカルボン酸類、長鎖炭化水素及びその誘導体、アルキルフェノール類等があげられる。

これら成分のうち健康に関連し、重要なものとしてフラボノール配糖体（フラボノイド）、テルペノイド（テルペンラクトン）、アルキルフェノール類については規格数値が設定され、イチョウ葉エキス品質管理上の指標とされている。それらの化学構造を図1に示す。

イチョウ葉エキスに含まれるフラボノール配糖体は十数種類であるが、そのアグリコンは多くの植物に見られるケムフェロール、ケルセチン、イソラムネチンの3種類のみであり、イチョウに特徴的なものではない。

フラボノイドについては、イチョウ葉エキスがヨーロッパで上市された最初から規格化された成分である。当初イチョウ葉エキス特有の機能性は、フラボノイド成分の効果によるものと考えられていた時期もあったが、現在では特徴的な機能成分とは考えられていない。しかし、今でもイチョ

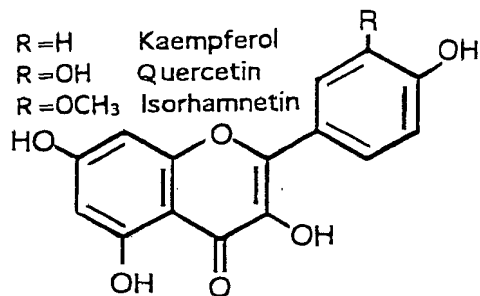
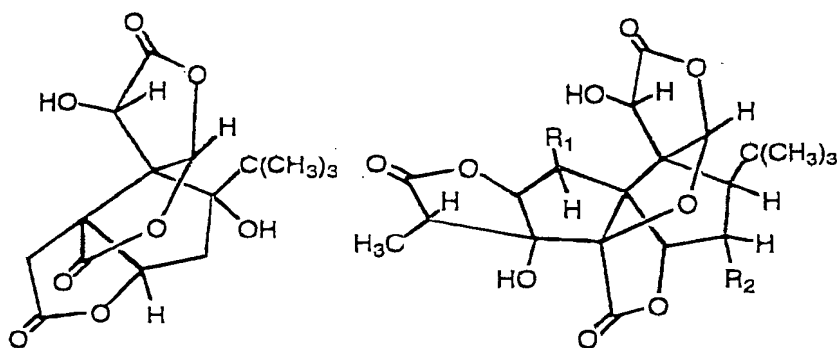


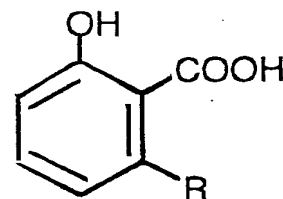
図1-1 イチョウ葉中の成分（フラボノイド）



Bilobalide

Ginkgolide A $R_1=H$, $R_2=H$
 Ginkgolide B $R_1=OH$, $R_2=H$
 Ginkgolide C $R_1=OH$, $R_2=OH$
 Ginkgolide J $R_1=H$, $R_2=OH$

図1-2 イチョウ葉中の成分（テルペンラクトン）



Anacardic acid Ia $R=(CH_2)_{12}CH_3$
 Anacardic acid Ib $R=(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$
 Anacardic acid Ic $R=(CH_2)_9CH=CH(CH_2)_5CH_3$

図1-3 イチョウ葉中の成分
(アルキルフェノール)

ウ葉エキスの精製度を測る重要な指標として利用されており、フラボノール配糖体(フラボノイド)含量として24%以上がイチョウ葉エキスの世界的標準規格となっている。

イチョウ葉エキに含まれるテルペンラクトンとしては、ジテルペンに属するギンコライド(ギンコリド, ギンゴラド)とセスキテルペンに属するピロバライド(ピロバリド)があり, どちらもイチョウに特有の成分である。ギンコライドについては, さらにA, B, C, Jの4種類が存在している。

これらのテルペンラクトンは, イチョウ葉エキスの特徴的機能性を発揮する活性成分であることが解明され, 生理活性との相関性を示す規格成分として重要視されるに至っている。イチョウ葉エキス中のテルペンラクトン含量は, 6%以上が世界的標準となっている。

イチョウに含まれるアルキルフェノール(アナカルディク酸, ギンコール酸, ピロボール等)は, ギンナンかぶれを起こす有害成分として知られている。しかし, イチョウ葉中にもこの成分が含まれており, 皮膚炎等副作用の原因となることはあまり知られていない²⁾。イチョウ葉エキスの製造においてアルキルフェノールの除去工程を実施しない場合, 得られるイチョウ葉エキス中には, 最大数千~数万ppmのレベルでアルキルフェノールが残存する可能性がある。よって, イチョウ葉エキスの製造においては, アルキルフェノールの除去工程が必須である。

アルキルフェノールの存在は副作用と直接関連する為, 通常実質的にゼロと考えられる範囲で品質管理されている。

イチョウ乾燥葉中に含まれるフラボノール配糖体, テルペンラクトン, アルキルフェノールの含量変化を季節及び栽培環境について調べた結果は図2~4のとおりである。フラボノール配糖体含量は, 新葉の春に最も多く, 夏にかけては一旦減少するが秋には再び増加する傾向が見られる。アルキルフェノールについては, 季節にあまり関係なく一定に近い含量である。また, 両成分とも日光の照射強度や日照時間等栽培環境による含有量の変化は認められず, これらの環境に影響を受けにくいものと考えられる。テルペンラクトンは, 春には含量が少なく, 夏にかけて含量が増加する。しかし, 秋になると再び含量が低下する傾向が見られる。また, 日光の照射強度や日照時間等栽培環境により含有量に差が見られ, 日光の照射強度が強く, 日照時間が長いほどテルペンラクトンの含有量も多い。これは, 日光によりテルペンラクトンの生合成が促進される為と考えられる。

これら成分含量の変化から, イチョウ葉エキス用には, イチョウを日当たりの良い条件で栽培す

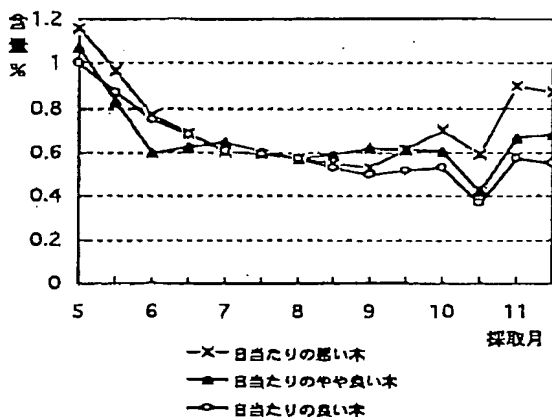


図2 フラボノール配糖体含量の季節変動

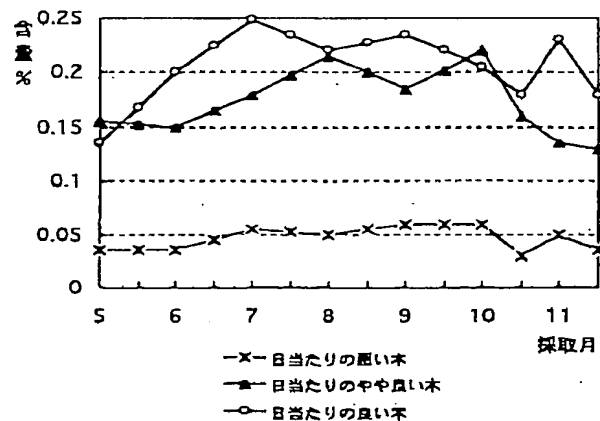


図3 テルペンラクトン類含量の季節変動

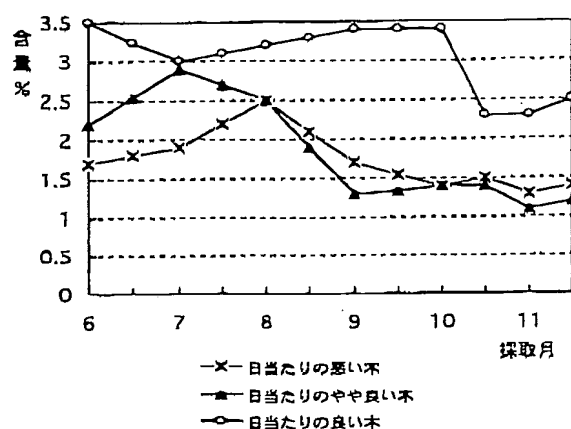


図4 アルキルフェノール酸含量の季節変動

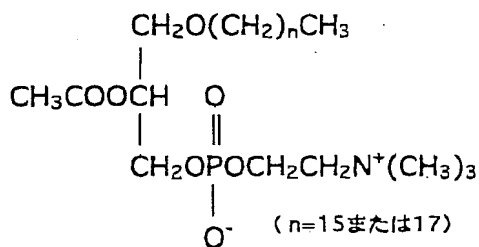


図5 血小板活性化因子の構造

ギンコライドは、PAFに特異的な阻害物質である。ギンコライドによるPAFの阻害作用は、PAF受容体における拮抗阻害（PAFアンタゴニスト）であることがヒト血小板³⁾、白血球⁴⁾において証明されている。ギンコライド類のPAFアンタゴニストとしての作用は、ギンコライドB>ギンコライドA>ギンコライドCの順に強力であり、AはCの約5倍の活性を有し、BはCの約60倍の活性を有している⁵⁾。これら生理活性強度と化学構造の関係から、ギンコライドがPAFアンタゴニストとして作用する為には、1-ブチル近傍の親水性基が重要であると考えられている。

イチヨウ葉エキスの生理作用では、ギンコライドに起因するPAF関連障害の予防・改善効果が主要な要素の一つと考えられている。

4-2 イチヨウ葉エキスの血液及び循環器系に対する作用

イチヨウ葉エキスをマウスやラットに投与すると、血流が促進され耳、鼻、足先など血管が対表面に近い部分が赤くなる事が観察される。Krieglsteinらはイチヨウ葉エキスをラットに投与すると、脳血流量が50~100%上昇することを見出している⁶⁾。また、ラットの頭部動脈に微細球（50 μm）を注入し、人工的に血栓症を起こさせると、塞栓側脳半球の血流量が減退する。しかし、人工的血栓症を起こさせる以前にイチヨウ葉エキスを毎日投与しておくと、脳血流量の減退を明らかに抑制することが知られている⁷⁾。イチヨウ葉エキスの血流改善作用は、その血管及び血液流動性に対する作用が密接に関連していると考えられている。

イチヨウ葉エキスは、摘出したラット大動脈において血管拡張作用を有するプロスタサイクリン

ることが重要であり、その収穫は夏を過ぎれば早めに行ったほうが良いと考えられる。イチヨウの栽培は日本を始め韓国、中国やアメリカなどで行われており、優良系統品種の育種や栽培技術の改良などによって良好な原葉供給の努力が為されている。

4. イチヨウ葉エキスの生理作用

4-1 ギンコライドと血小板活性化因子(PAF)

血小板活性化因子（platelet-activating factor：以下PAFと記述する）は、1972年IgE感作ウサギ好塩基球より抗原刺激により放出され、血小板を活性化する液性因子として発見された。

1979年にはその構造が図5のとおり決定されている。その後PAFは、各種動物の好中球、好酸球、マクロファージ、肥満細胞、血小板、血管内皮細胞等からも刺激に応じて生産されることが明らかとなっている。

PAFの生理作用は、特異的受容体を介して発現すると考えられている。PAFによって引き起こされる生体反応は様々であるが、代表的なものとしては血小板凝集による血栓症、毛細血管透過性亢進と浮腫、低酸素血症、冠状動脈の収縮と心機能低下、炎症反応の開始、気管支収縮等があげられる。

の合成を促進する。また、イチョウ葉エキスの投与により、脳膜血管が拡張することも知られている⁸⁾。血流に関連する血液の流度は、血漿粘度による影響が大きい。血液粘度が正常値よりも高い脳卒中発作患者にイチョウ葉エキスを静脈内点滴すると、正常値までは戻らないものの血液粘度が有意に低下するとの報告がある⁹⁾。健康者にイチョウ葉エキスの大量(600mg)を単回投与し、採血により投与前と投与後の血小板凝集度を調べた結果では、イチョウ葉エキス投与により血小板凝集の程度が低下することが認められている¹⁰⁾。

ラットの左冠状動脈を結紮し、心筋虚血時の心機能に対するイチョウ葉エキスの効果を調べた結果では、虚血後の総血流量、心拍数、および動脈圧には影響を与えなかったが、虚血による不整脈は明らかに減少した¹¹⁾。また、ギンコライドBは、イヌの左冠状動脈結紮による心室性リズム障害の発生を有意に低下させることが報告されている¹²⁾。

4-3 イチョウ葉エキスの炎症及び呼吸器に対する作用

アトピー性皮膚炎患者での、アレルゲン注射による炎症発生を調べる二重盲検試験において、イチョウ葉エキスは8時間後の観察における浮腫の状態を有意に抑制する¹³⁾。

被動感作モルモットに、卵白アルブミンを静注或いは吸入させる事により急性気道収縮を起こす試験において、ギンコライドは気道収縮反応を抑制することが知られている¹⁴⁾。また、ギンコライドは抗原吸入による好酸球の浸潤とヒスタミン、アセチルコリンに対する気道反応性亢進を抑制することも認められている¹⁵⁾。

喘息患者にイチョウ葉エキスを3日間服用させた後、ハウスダスト、ダニまたは花粉アレルゲンを吸入させると、即時型気道収縮が有意に抑制され、6時間後の気道反応性亢進も抑制傾向を示したとの臨床研究が報告されている¹⁶⁾。

4-4 イチョウ葉エキスの中枢神経系に対する作用

脳への酸素供給量が減少すると、酸素不足から効率的なエネルギー生産が不可能となる。その場合脳は必要なエネルギーを、グルコースを嫌氣的条件で代謝することにより確保することとなる。しかし、嫌氣的代謝により得られるエネルギーは、好氣的条件に比べ圧倒的に少なく、必然的に多くのグルコースを要求する。また、嫌氣的代謝ではグルコース代謝産物として、疲労物質である乳酸の蓄積を比例的に伴う。蓄積された乳酸は脳組織にダメージを与える為、低酸素状態後の脳機能回復には乳酸蓄積が少ないことが決定的な条件となりうる。

ラットに低酸素気体(7%O₂)を吸入させると、14±4分後には脳電気活動が停止するが、イチョウ葉エキスを投与した群の脳電気活動停止時間は21±3分まで延長する。脳の電気活動が停止した1分後の脳組織内クレアチンりん酸、ATP、グルコース及び乳酸量(μmol/g)は、対照群においてはそれぞれ0.41±0.12, 1.97±0.46, 1.33±0.62, 23.23±4.95, イチョウ葉エキス投与群においてはそれぞれ1.84±1.04, 2.61±0.35, 2.53±0.63, 18.95±2.27であった。通常酸素状態のラットでは、それぞれの数値が4.57±0.17, 3.06±0.10, 2.52±0.18, 1.73±0.37であったので、対照群ではクレアチンりん酸、ATP及びグルコースの組織濃度が劇的に低下しており、乳酸濃度は大きく上昇していた。イチョウ葉エキス投与群では対照群に比べ、クレアチンりん酸、ATP及びグルコースの組織濃度低下が少なく、乳酸濃度の上昇も低い。その為低酸素時のエネルギー代謝を改善し、脳機能保護的に働く可能性が報告されている¹⁷⁾。スナネズミを用いた脳虚血モデルにおいて、ギンコライドの試験前投与群及び虚血後血流再開時投与群の双方とも、大脳皮質や海馬の組織損傷改善に有効であった。この試験において、血流再開後のギンコライド投与も有効であることから、脳組織の損傷は血流回復後も比較的長く続くことがわかる。また、ギンコライドが効果を示すこと

から、脳組織の損傷拡大にPAFの関与が示唆されている¹⁸⁾。

40名の軽度から中程度の脳血管不全患者による12週間の二重盲検試験の結果、イチヨウ葉エキス投与群は短時間記憶、知的注意力、めまい、頭痛等の項目において、プラセボ群に比べ統計的に有意性のある改善効果を示したことが報告されている¹⁹⁾。

55歳以上の初期の認識障害患者80名による3カ月間のイチヨウ葉エキス投与試験において、イチヨウ葉エキスの投与は直接的記憶力及び精神状態の安定化に顕著な改善効果を示した。また、記憶訓練の併用はさらに良好な改善を示すことが知られている²⁰⁾。

5. イチヨウ葉エキスの安定性

植物エキスを食品に使用する場合、品質保持期限設定と関連して、製品の安定性は重要な品質管理点である。

イチヨウ葉エキスの機能性はその成分との関連が明確である為、成分含量の変化を観察することで品質管理が可能である。イチヨウ葉エキスを室温暗所に保管した場合の成分変化を表1に示す。また、イチヨウ葉エキスを米油中に18%配合分散させ、60℃の暗所に保管した場合の成分変化を図6、図7に示す。イチヨウ葉エキスは、室温2年間及び60℃、90日間の保管後においても成分の劣化は認められず、商品設計上安心して使用できることがわかる。

イチヨウ葉エキスの1%水溶液を、沸騰水中で1時間加熱した後成分を分析した結果では、フラボノイドの残存率は100%であったが、テルペンラクトンの残存率は80~90%であり若干の分解が見られた。また、イチヨウ葉エキスを菜種油中に6%分散し、120~135℃で20分間加熱した後成分を分析した結果では、フラボノイド、テルペンラクトンとも分解は見られず100%の残存率であった。

イチヨウ葉エキスを使用する場合、水溶液状態で長時間高温加熱することは、テルペンラクトンの分解を招く恐れがあり注意を要するが、油に分散させた状態での加熱には問題が無いと考えられる。

おわりに

イチヨウ葉エキスを使用した商品（医薬品・食品等）は、世界中で1千億円規模の売り上げがあると言われていいる。しかし、日本での利用度はその

表1 室温保管時の成分変化

保管月数	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
フラボノイド残存率	100%	100%	100%	100%
テルペンラクトン残存率	100%	100%	100%	100%

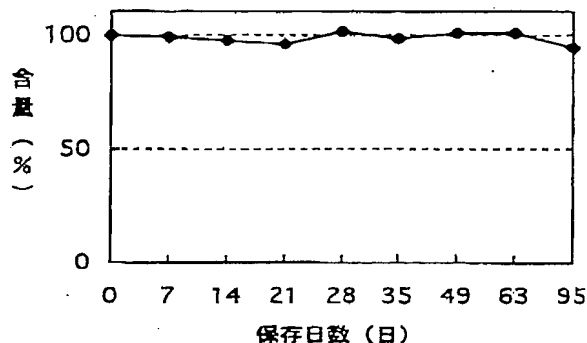


図6 60℃暗所保管時のフラボノイド含量変化

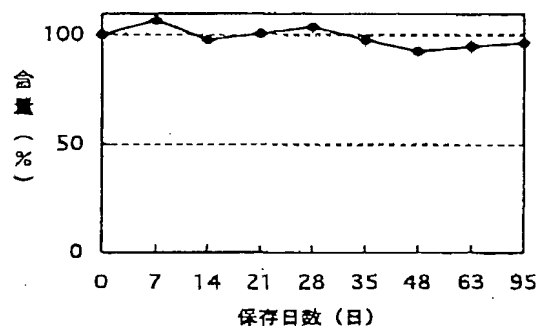


図7 60℃暗所保管時のテルペンラクトン含量変化

社会的規模から見ると、他の国々に比べかなり少ない。イチョウ葉エキスの機能性は、現代社会環境に合致したものであり、今後益々多種類の商品において幅広く利用されることを期待したい。

- 1) 植村和彦：プラント，47，9 (1996)
- 2) 指田堂：医薬の門，24，250 (1984)
- 3) L. T. Kuster et al., *Throb. Res.*, 43, 425 (1986)
- 4) P. Braquet et al., *Blood Vessels*, 16, 559 (1985)
- 5) Korth R. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 152, 101 (1988)
- 6) Krieglstein J. et al., *Life Sci.*, 39, 2327 (1986)
- 7) Le Poncin-Lafitte et al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 243, 236 (1980)
- 8) Iliff, L. D. et al., *J. Neurosurg. Sci.*, 27, 227 (1983)
- 9) Witte S. et al., *Clin. Hemorheol.*, 3, 291 (1983)
- 10) Guinot P. et al., *Haemostasis*, 19, 219 (1989)
- 11) Guillon J. et al., *Presse Med.*, 15, 1516 (1986)
- 12) Wainwright C. et al., *Eur. Heart. J.*, 10, 235 (1989)
- 13) N. M. Roberts et al., *Clin. Immunol.*, 82, 236 (1988)
- 14) V. Lagente et al., *Prostaglandins*, 33, 265 (1987)
- 15) A. J. Coyle et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 148, 51 (1988)
- 16) P. Guinot et al., *Prostaglandins*, 34, 723 (1987)
- 17) Oberpichler H. et al., *Pharmacol. Res. Commun.*, 20, 349 (1988)
- 18) B. Spinnewyn et al., *Prostaglandins*, 34, 337 (1987)
- 19) Halama P., *Fortschr. Med.*, 106, 408 (1988)
- 20) Israel L. et al., *Psychologie Medicale*, 19, 1431 (1987)

液体中の粒子の変化を測定 タービスキャン MA 1000

タービスキャンは、エマルション、サスペンション、フォームなどの安定性を観測出来るだけでなく、粒子の沈降や凝集の状態を短時間で確認することが出来る装置です。

分散系溶液の安定性を見るためには、サンプルを放置し、液が二層分離や沈殿などをおこす状況を目視観測することが一般的ですが、時間が長くかかることと安定性数値管理をすることが出来ない欠点がありました。

この度、新しく開発されたタービスキャンMA1000（フランス、フォーマルアクション社製）を用いることにより、分散系の変化していく様子を目視観測の4~50倍の速さで観測出来ると共に Windows 対応ソフトを用い、粒子径の変化、移動状況などのインフォメーションを同時に得ることが出来ます。

サンプルの量は5mlと少なく、ガラス試験管の中に入れて本体にセットします。サンプルの上下方向で透過光と後方散乱光の両方を同時に測定するシステムで、任意のインターバルでデータをパソコンの中に取り込むことが出来ます。

濃度も 0~70%と範囲が広く、応用分野としては、食品・医薬品・化粧品・顔料・界面活性剤などがあります。

【販売代理店】

英弘精機株式会社
東京都渋谷区笹塚2-1-6
TEL 03-5352-2911
FAX 03-5352-2917
<http://www.eko.co.jp>



ニューフードインダストリー

第40巻 第5号

印刷 平成10年4月25日
発行 平成10年5月1日
発行人 宇田 守孝
編集人 今西 和政
発行所 株式会社食品資材研究会
〒101-0038 東京都千代田区神田美倉町10（共同ビル新神田）
TEL 03（3254）9191（代表）
FAX 03（3256）9559
振替口座 00110-6-62663
取引銀行口座番号 第一勧銀 室町支店（当座）030-0-102-794
東京三菱 京橋支店（普通）032-0070318
印刷所 株式会社アイエムアート
定価 2,100円（本体2,000円）（送費100円）